

CONFERÊNCIA

Fibrose Pulmonar*

AJA ROBALO CORDEIRO**

1. CONCEITO

Consideram-se susceptíveis de agrupamento sob a designação genérica e abrangente de Fibrose Pulmonar (FP) processos localizados ao Pulmão Profundo (PP) que, embora de etiologia e características gerais eventualmente diversificadas, decorrem de quadros inflamatórios crónicos e difusos de evolução fibrosante, isto é, condicionados pela activação e proliferação de Fibroblastos e pela acumulação patológica de material fibroso, nomeadamente de Colagénio, na matriz intercelular do interstício do parênquima pulmonar.

Na verdade, quaisquer agressões pulmonares, nomeadamente as aerógenas, são susceptíveis de desencadear, ao longo das vias aéreas, reacções que, a manterem-se as estimulações anormais, irão dar origem, através da acção de células inflamatórias e imunocompetentes e de proteínas efectoras de identidade quase constante, processos inflamatórios broncopulmonares genericamente sobreponíveis, ainda que, naturalmente, condicionados pela natureza dos estímulos desencadeantes e pela topografia dos mecanismos de acção/reacção. Daí as semelhanças e as diferenças entre quadros de Bronquite, Asma, Pneumonites de Hipersensibilidade e muitas outras situações

(algumas de etiologia desconhecida, como a Sarcoidose), nos quais processos inflamatórios das vias aéreas proximais e do PP serão susceptíveis, na ausência de resolução por interrupção das agressões, de evoluírem para quadros de reparação fibrosante, eventualmente com desorganização tecidual; quando localizados ao PP, tais processos evolutivos podem conduzir a quadros de FP.

Encarada genericamente, a FP pode constituir-se em áreas localizadas ou de forma difusa. No primeiro caso, pode ser consequente a processos de infecção focal, a quadros de inflamação parenquimatosa consecutiva a obstrução das vias aéreas ou a compressão extrínseca (atelectasia/colapso), a radiações de incidência localizada e a outras situações similares; em tais situações, a organização dos exsudados intraalveolares ou dos processos inflamatórios murais e septais poderão conduzir a situações de fibrose retráctil ("induration"), de extensão variável.

Quando, pelo contrário, a fibrose apresenta características difusas, integrando o território do PP, os factores causais abrangem todo o parênquima pulmonar. É o que sucede na evolução de processos de "alveolite", entendida no já recuado conceito de Scadding (1964) (processo parenqui-

* Texto que serviu de fundamento a uma exposição feita, sob o mesmo título, no X Congresso da SPPR (Lisboa, 10 de Novembro de 1994)

** Professor Catedrático de Pneumologia da Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra e Director do Serviço de Pneumologia dos Hospitais da Universidade de Coimbra.

Recebido para publicação em 94.11.25

matoso, inflamatório difuso e fibrosante, aliás completado pela *American Thoracic Society* em 1975, ao vincular-lhe a exclusão de infecções bacterianas) e que constitui paradigma das situações de FP; de um modo geral, os quadros inflamatórios crónicos e difusos do PP são, na verdade, susceptíveis de evolução para FP, quer os de definição anatomo-clínica diferenciada (Pneumonites de Hipersensibilidade e medicamentosas; Síndromes de Dificuldades Respiratórias do Adulto — SDRA; patologia bronquioloalveolar; Conectivopatias; etc.), quer os de natureza não identificável e englobáveis no conceito de Fibrose Pulmonar Idiopática (FPI) ou Alveolite Fibrosante Criptogénica (AFC).

Assim, os processos de FP evoluem, sob o ponto de vista histopatológico e de uma forma geral, em duas fases: um quadro inflamatório crónico inicial, de relativa ou frequente especificidade e caracterizado por alveolite e pneumonite intersticial, com ou sem infiltração celular granulomatogénica (Pneumonites de Hipersensibilidade; Pneumoconioses; Sarcoidose); posteriormente, uma fase fibrótica de frequente inespecificidade, com fibrose alveolointerstitial de distribuição irregular ou preferencial, de distorção tecidual e de dilatação epitelizada dos espaços aéreos terminais.

A evolução intersticial dos quadros inflamatórios crónicos, nomeadamente no decurso de patologia alveolointerstitial difusa, justifica, naturalmente, o conceito de fibrose intersticial, integrada no enquadramento patológico mais lato que é o de Patologia Intersticial Pulmonar; mas é com fundamento na evolução fibrogénica de processos inflamatórios inicialmente de localização in-

traalveolar (SDRA; Proteinose Alveolar; quadros de Pneumonite de Hipersensibilidade; Bronquiolites Obliterantes Proliferativas) que tem sido, recentemente (Shlick, 1993), sugerido o conceito mais vasto de Fibrose Pulmonar Infiltrativa.

As frequentes inespecificidade e monotonia histopatológica da FP em fases avançadas é, pois, susceptível de justificar o conceito de Síndrome Fibrótica Pulmonar (SFP), que se considera mais sugestivo que o de simples FP.

Também se crê justificar-se o enquadramento patológico da SFP numa dupla rubrica: as modalidades Constitutivas e as Evolutivas. As Fibroses Constitutivas (FC) integram processos pulmonares de organização fibrogénica constante ou largamente dominante; as Evolutivas (FE) englobam quadros pulmonares em que, não constituindo a fibrose característica constante do eventual compromisso do PP, ela é, no entanto, susceptível de identificação em fase avançada da sua evolução. As afecções integráveis neste último grupo poderão, assim, (a) evoluir espontaneamente para a cura, (b) não apresentar características fibrogénicas, ou, (c) pelo contrário, estar comprometidas em processos de evolução fibrosante, a curto ou a médio prazo. O Quadro I documenta a maioria destas modalidades de SFP.

Muitas destas situações têm, na verdade, etiologia conhecida (partículas orgânicas e minerais; infecções difusas indutoras de SDRA; fármacos; tóxicos); mas, em múltiplas outras, apesar de constituírem afecções identificáveis pela clínica, pelo laboratório ou pela histopatologia, não é viável o esclarecimento dos seus factores causais (Sarcoidose, Conectivopatias; Doença de Células

QUADRO I

Síndrome Fibrótica Pulmonar: Fibroses Constitutivas e Evolutivas mais frequentes.

Síndrome Fibrótica Pulmonar	
Fibroses Constitutivas	Fibroses Evolutivas
<ul style="list-style-type: none"> • Fibrose Pulmonar Idiopática • Conectivopatias • Artrite Reumatóide • Lupus Eritematoso Disseminado • Esclerose Sistémica Progressiva • Poli-Dermatomiose • Mista • Vasculites • Neurofibromatose • Pneumoconioses Fibrogénicas • Bronquiolite Obliterante com Fibrose Luminal 	<ul style="list-style-type: none"> • Sarcoidose • Doença (Granulomatose) de Células de Langerhans/Histiocitose X Pulmonar • Hemoderose Pulmonar Idiopática • Síndrome de GoodPasture • Proteinose Alveolar • Pneumonites de Hipersensibilidade • Pneumopatias Medicamentosas • Síndrome de Dificuldades Respiratórias do Adulto (SDRA)

de Langerhans; Hemosiderose Idiopática; Bronquiolite Proliferativa; Proteinose Alveolar; Neurofibromatoses; repercussão de patologia de outros órgãos). A designação de FPI/AFC é reservada para as situações de SFP de enquadramento etiológico e histopatológico não viáveis.

2. PATOGENIA

Na SFP, é o território alveolointersticial, com relevo para o interstício interalveolar, o terreno alvo das agressões e sede dos processos reaccionais fibrogénicos.

De um modo geral, embora em cambiantes condicionadas pela variedade dos processos em causa, todas as células estruturais do PP (Pneumócitos Tipos I e II; Células Endoteliais; Fibroblastos) e elementos celulares inflamatórios e imunocompetentes (Macrófagos; Linfócitos; Neutrófilos; Eosinófilos; Mastócitos) intervêm nos processos inflamatórios crónicos e difusos das unidades terminais do pulmão e contribuem, ainda que em frações variáveis, para o estabelecimento de situações integráveis na SFP.

No entanto, o condicionamento e as alterações da matriz intersticial extracelular do PP constituem elementos importantes quanto ao esclarecimento patogénico dos processos de fibrose. Na verdade, quer os seus elementos fibrilares, que constituem cerca de 90% desta matriz e que se agrupam em estruturais (Colagénio, com os seus II fenótipos e com predominio do tipo I sobre o III; fibras elásticas) e de adesão (Fibronectina, Vibronectina, Laminina), quer os Proteoglicanos (Glucosaminoglicanos, Biglicano, Agregano, Vesicano; Fibromodulina), quer, também, a intervenção das Glicoproteínas antiadesivas (SPARC, Trombospodina, Tenascina), são susceptíveis de alterações quantitativas e qualitativas, eventualmente decisivas quanto à instauração de fibrose local. Assim, (a) quanto ao Colagénio: defende-se quer o seu aumento absoluto, quer uma maior relação I/III; aceitam-se alterações estruturais, até indutoras de anticorpos; recorre-se à pesquisa de Hidroxiprolina e de Procolagénio III como marcadores da sua síntese; (b) quanto às moléculas de adesão: relevo para a Fibronectina, sintetizada por diversos tipos celulares e também utilizada como marcador de fibrogénese; intervenção de Laminina, com alterações da sua capacidade

de adesão às Integrinas; Tenascina, também apresentando alterações da sua adesividade na matriz; (c) quanto a activadores do Fibroblasto: intervenção da Fibronectina, da SPARC, da Tenascina, etc. Estas e outras repercussões da fibrogénese do interstício do PP têm, aliás, sido estudadas exaustivamente em investigações recentes.

Estas alterações intersticiais extracelulares são, na verdade, condicionadas pela actividade das células do microambiente tecidual do PP, com relevo para a intervenção do Fibroblasto. Aliás, todas as células do PP são susceptíveis de intervir, em condições de inflamação e de resposta imunológica crónicas, nos processos de fibrogénese, quer em resposta directa aos agentes agressores, quer após estimulação intercelular; daí resultam proteínas solúveis, altamente indutoras da activação de outros elementos celulares (Citocinas-Interleucinas, Linfocinas, Monocinas, Factores de Crescimento — e Quimiocinas, como o RANTES e a IL-8).

Da interrelação bilateral Pneumócito II — Fibroblasto resulta, em condições normais e de agressão alveolar com reparação epitelial rápida, a síntese de uma substância inibidora da activação fibroblástica e de outra activadora da replicação pneumocitária; mas, em circunstâncias pós-agressivas em que a reparação epitelial é lenta, já a situação se inverte, inibindo-se a acção das referidas substâncias e, portanto, daí resultando estimulação fibroblástica, com decorrente potencial fibrogénico, e inibição epitelial. Na fibrogénese devida à sílica em que a agressão incide também sobre os Pneumócitos II, é sugestivo este mecanismo patogénico.

No entanto, habitualmente, são vários os tipos celulares envolvidos na fibrogénese a nível do PP, nomeadamente o triângulo estratégico constituído pelo Macrófago Alveolar, pelo Linfócito e pelo Fibroblasto, a que outras células associam o seu eventual potencial fibrótico (Neutrófilos, Eosinófilos, Mastócitos); mas, genericamente, constitui o Macrófago Alveolar, através de citocinas que sintetiza ou de que estimula a produção, a célula fundamental do PP neste processo patológico.

De facto, múltipla e recente investigação (experimental e clínica; *in vivo* e *in vitro*) tem permitido demonstrar o papel patogénico das citocinas fibrogénicas, cujo alvo é o Fibroblasto na sua dupla perspectiva de proliferação e de síntese do Colagénio e de outras proteínas na matriz interce-

lular do interstício do PP.

O Quadro II sintetiza a origem celular das principais destas citocinas fibrogénicas, com relevo para: (a) o papel preponderante, a este respeito, do Macrófago Alveolar; (b) a intervenção, no entanto, também de Linfócitos T e B, de Neutrófilos, de Mastócitos e de Eosinófilos; (c) a acção dominante, sobre o Fibroblasto, do TNF- α (considerado crucial, embora, em altas concentrações, pareça exercer uma acção de bloqueio), do TGF- β e também do PDGF; (d) as dúvidas pertinentes, quanto à indução ou à frenagem da síntese do Colagénio, do TNF- α e do TGF- β ; (e) o papel do GM-CSF na miofibroblastogénese.

QUADRO II

Principais citocinas fibrogénicas no Pulmão Profundo (→, intervenção dominante)

Origem						Alvo	
Eo	Ma	N	L-B	L-T	MA	Fibrobl. (prof./col.)	
+	+	+	+	+	+	→	TNF - α
	+	+			+		TNF - β
+	+	+		+	+	→	TGF - β
					+	→	PDGF
					+		MDGF (IGF -1)
					+		FGF
+	+	+	+	+	+		IL - 1
+				+	+		IL - 6
				+	+		IFN - α
+					+		TGF - α
					+		MIP - 1
				+	+		GM - CSF

No entanto, outros produtos de síntese celular são susceptíveis de fibrogénese por estimulação fibroblástica (Macrófago-Fibronectina; Neutrófilos — LTB₄; Mastócitos — Histamina e Triptase; Eosinófilos — Mitogénios diversos), assim como de lesão associada do tecido intersticial (radicais oxidantes; proteases/colagenases; Proteína Catiónica Eosinofílica). Aliás, também o Gluta-

ção é passível de estimulação directa do Fibroblasto.

Com fundamento na multiplicidade de células envolvidas nestes processos e na variedade das situações anatomo-clínicas susceptíveis de evolução fibrogénica, compreender-se-á como os quadros de alveolite nelas presentes serão proteiformes (linfocitários, neutrofilicos, eosinofílicos). Aliás, processos afins são susceptíveis, de acordo com a sua etiologia ou a sua fase evolutiva, de evidenciar quadros de alveolite diferenciados sob o ponto de vista dos elementos celulares neles dominantes; e o mesmo sucede em relação às subpopulações linfocitárias presentes (CD4 ou CD8) (Quadro III). De um modo geral, aceita-se que as alveolites linfocitárias apresentam melhor resposta terapêutica e que o prognóstico das neutrofilicas/eosinofílicas será, genericamente, mais reservado.

QUADRO III

Tipos de Alveolites mais (+) ou menos (+) frequentemente presentes em situações anatomo-clínicas susceptíveis de evoluir para a SFP.

Quadros patológicos	Alveolite			CD4/CD8	
	L	N	E	↙	↘
.Pn.Hipersens.	+	+			+
.Pneumoconioses	+	+		+	+
.Pn.medicament.	+	+	+		+
.Sarcoidose	+	+		+	+
.Gran.cel.Lang.	+	+	+		+
.Conectivopatias	+	+	+	+	+
.Bronquiol.prolif.	+	+	+		+
.F.P.I.	+	+	+		+

Neste contexto, 36 casos de FPI examinados no Serviço de Pneumologia dos HUC apresentaram percentagens médias de Linfócitos e de Neutrófilos superiores aos valores normais, tanto no sexo masculino (Linfócitos - $17,5 \pm 16,7$; Neutrófilos $15,1 \pm 21,6$) como no feminino (Linfócitos - $26,7 \pm 18,3$; Neutrófilos - $4,7 \pm 7,5$); as percentagens de Eosinófilos, assim como as relações CD4/CD8, eram normais (Fig. 1).

Aliás, 29 (80%) destes 36 doentes apresentavam quadros de alveolite, quer isolados sob o ponto de vista celular (neutrofilica - 7 casos; linfocitária - 13

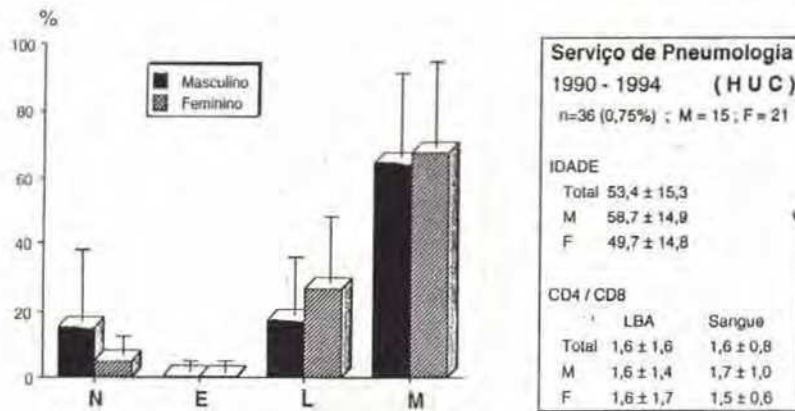


Fig. 1 — Características genéricas da celularidade do líquido de LBA em 36 casos de FPI do Serviço de Pneumologia dos HUC.

casos; eosinofílica - 1 caso), quer mistos (neutrofílica/eosinofílica - 2 casos; neutrofílica/linfocitária - 6 casos). De salientar que, em 7 doentes (20% da totalidade), não se detectaram, através da LBA, quadros de alveolite, apesar de todos os restantes exames apontarem para o diagnóstico de FPI (Fig. 2).

13 exposições a poeiras orgânicas — Criadores de pombos), 57% de Alveolites Subclínicas, quer linfocitárias (= ou > 18%), quer neutrofílicas (= ou > 5%), quer mistas.

De salientar que, em 18 casos de ASC em portadores de Artrite Reumatoide nos quais foi possível, dois anos depois, repetir a LBA (Fig. 3),

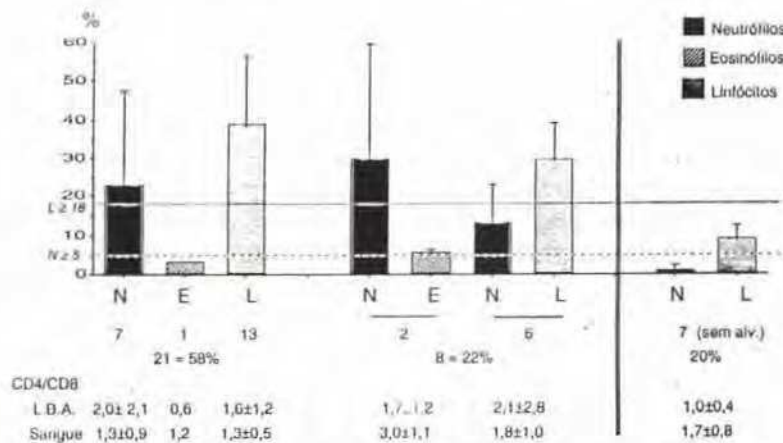


Fig. 2 — Quadros de Alveolite nos doentes referenciados na Fig. 1

Mesmo em situações clínicas susceptíveis de evoluírem para FSP mas ainda em fase de Alveolite Subclínica (ASC) — isto é apresentando clínica e radiologia convencional normais — pudemos demonstrar, em 60 casos (22 Conectivopatias; 25 exposições a poeiras minerais — Sílica, Asbesto;

se verificou uma diminuição da celularidade por mililitro ($p = 0,05$), a par de uma diminuição do número de alveolites neutrofílicas (de 41% para 13%) e um aumento do número das linfocitárias (de 21% para 81%) — facto de interpretação patogénica pouco clara, dado que os exames foram

LBA NA ALVEOLITE SUBCLÍNICA DA ARTRITE REUMATOIDE

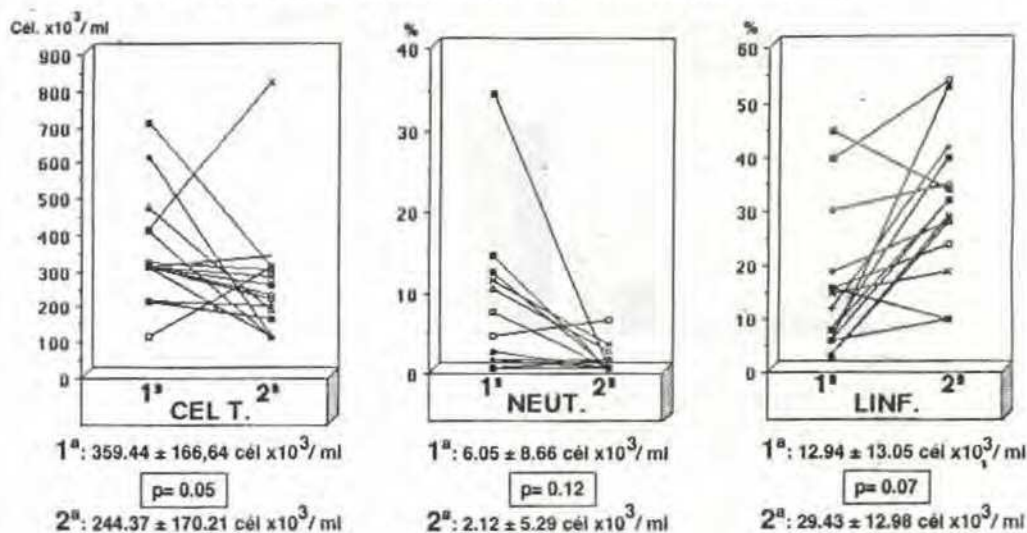


Fig. 3 — Evolução da celularidade do PP, recolhida por LBA, num estudo longitudinal (2 anos) de 18 casos de Alveolite Subclínica em doentes com Artrite Reumatoide extratorácica.

realizados pelo mesmo grupo de trabalho (Evolução cíclica da alveolite neutrofílica da Artrite Reumatoide, como tem sido sugerido? Efeito da terapêutica instituída em 61% dos casos — Prednisolona, Sais de Ouro, Salazopirina, Metotrexato?).

Aliás, não se encontram esclarecidos os mecanismos que, uma vez iniciado o processo de ativação fibroblástica no pulmão, conduzirão, em percentagem indefinida de situações, à reversibilidade do processo patogénico evolutivo. Admite-se, por um lado, a intervenção homeostática de citocinas: (a) ativação dos Fibroblastos por PDGF e TNF- α , sua secreção de IFN- β e conseqüente autoinibição proliferativa; bloqueio da fibrinogénese por concentrações elevadas, no microambiente, de TNF- α ; presença, neste mesmo meio tecidual, de IFN- γ , que se oporá à acção mitogénica do PDGF sobre os Fibroblastos, mau grado investigações favoráveis à sua intervenção fibrogénica. Outras hipóteses sugeridas são a da morte programada dos Fibroblastos (sua apoptose) e a de uma regulação homeostática dos componentes da matriz extracelular, nomeadamente o equilíbrio da correlação síntese/degradação do Colagénio.

Que os processos potencialmente fibrogénicos não parecem ser incontroláveis sugerem-no, na verdade, as ASCs isoladas de indivíduos portadores de patologia fibrogénica sistémica, assim como

a própria reversibilidade (ou evolução cíclica?) de ASCs que se diriam de evolução perjurativa.

3. DIAGNÓSTICO. PROGNÓSTICO

O diagnóstico das múltiplas situações patológicas que integram a SFP estabelece-se com fundamento numa inumerável multiplicidade de exames, indiciadores ou, mesmo, indicadores quer das etiologias em causa (Sílica, Asbestos, proteínas animais, etc.), quer de afecções susceptíveis de identificação (Sarcoidose, Doença de Langerhans, etc., ainda que de etiologia desconhecida).

Exames desenvolvidos nos últimos anos têm facultado a apreciação do estado funcional e/ou lesional do parênquima pulmonar em situações de ASC ou, mesmo, de quadros lesionais pulmonares com fibrose duvidosa: é o caso da LBA, já atrás assinalada, da Tomografia Axial Computorizada de Alta Resolução (TAC-AR), de pesquisas bioquímicas (sangue, LBA, secreções brônquicas), do estudo da permeabilidade alveolocapilar (Dietileno - Triamina - Penta - Acetato - DTPA marcado com 99 mc Tecnécio; 133 Xenon). Mas é, fundamentalmente, o recurso a estudos biópticos do pulmão que faculta, como "gold standard" e para além da própria e eventual identificação da afecção em causa, definir-se o grau ou a simples

presença de fibrose intersticial pulmonar — o que permite salientarem-se duas perspectivas: (a) por um lado, a frequente insuficiência diagnóstica (quanto à identificação do quadro lesional) da biópsia transbrônquica (BTB), a sugerir o recurso à biópsia toracoscópica ou, se conveniente, a céu aberto; (b) noutra perspectiva, a frequente indispensabilidade desta última metodologia para a confirmação da FPI. Aliás e em aparente contradição, é progressiva a tendência para se estabelecer o diagnóstico de FPI minimizando-se o recurso às biópsias.

De um modo geral, alguns destes exames revestem-se, também, de utilidade quanto ao estabelecimento de prognóstico dos diversos quadros de FSP, nomeadamente da FPI. Assim, afiguram-se sugestivos, a este respeito, embora em grau variável, os seguintes parâmetros: (a) Duração da doença — vantagem para a sua menor duração; (b) Exploração Funcional Respiratória — melhor resposta terapêutica face a uma diminuição inicial da Capacidade Vital Expiratória Forçada; seu reduzido interesse prognóstico em fases avançadas; (c) Imagiologia — interesse da TAC-AR na definição lesional, intersticial ou alveolar (imagens em vidro despolido, focos de condensação, opacidades, imagens reticulares, septais, micronodulares e poliquísticas), na orientação topográfica de eventual biópsia, na avaliação sequencial da resposta terapêutica e, até, por se substituir, eventualmente, a estudos biópticos; (d) Lavagem Broncoalveolar — avaliação da modalidade de alveolites presentes (melhor prognóstico para as Linfocitárias e pior para as Neutrófilas/Eosinófilas, estas com deterioração funcional sugerida a curto prazo; avaliação, em ASCs, do grau de actividade da patologia extratorácica (Sarcoidose, Esclerose Sistémica Progressiva); (e) Histopatologia — evolução favorável face ao aumento da celularidade (DIP — Pneumonite Intersticial Descamativa), e à presença de processos inflamatórios, activos, perifibrogénicos; prognóstico reservado face a fibrose extensiva; (f) Bioquímica — relevo para indicadores precoces de fibrogénese (LLBA/Sangue), como o Ácido Hialurónico (pós-edema lesional), a Tenascina, a Lisina-Oxidase, resíduos de Hidroxiprolina cruzados; em fases mais avançadas, interesse da Fibronectina, da Desidrogenase Láctica, de peptídeo do Procolagénio III, de anticorpos anticolagénio e também resíduos cruzados de Hidroxiprolina; (g) Permea-

bilidade Alveolocapilar — avaliável pelo Tc mc DTPA e pelo ^{133}Xe , considerada a sua diminuição altamente sugestiva de lesão inicial (inflamação fibrogénica, neste caso), tal como nos foi possível demonstrar em ASCs de doentes com Artrite Reumatoide ($75 \pm 27,1$ mn, *versus* 80 em normais e $60,2 \pm 17,7$ em casos desta mesma afecção com expressão radiológica pulmonar).

Sendo embora o valor prognóstico destes parâmetros relativamente variável, de acordo com a diversidade e a evolutibilidade das múltiplas situações conducentes à SFP, parece, no entanto, de acentuar, a este respeito, o mérito do estudo concomitante da Permeabilidade Alveolocapilar com DTPA, da TAC-AR e da LBA. É também esta, aliás, a nossa experiência.

4. PERSPECTIVAS

Os progressos verificados nos últimos tempos, nos conhecimentos sobre a SFP permitem a abertura de aliciantes perspectivas tanto no domínio da sua Biologia Molecular como no das atitudes terapêuticas que esta complexa patologia implica.

Quanto a progressos na área da sua Biologia Molecular, devem sublinhar-se: a caracterização, por clonagem aminoácídica e pelo estudo sequencial do DNA, de proteínas solúveis intervenientes na fibrogénese (citocinas, quimiocinas), de mediadores de inflamação e de compostos estruturais do interstício tecidual; a identificação, *in situ* (hibridização mRNA) também de citocinas, colagénios e outros compostos; a intervenção de protooncogenes, como o *c-sis* na síntese macrofágica da cadeia β do PDGF; e, ainda, outros domínios da Biologia.

Relativamente às perspectivas terapêuticas na SFP, com especial relevo para a FPI, julga-se de salientar: os estudos protocolares em curso na FPI (prednisolona/Azatioprina/Ciclosfosfamida, em combinações diversas); a possibilidade da inibição de citocinas fibrogénicas (anticorpos anti TNF- α /PDGF/TGF- β ; mRNA srTNF humano; fármacos, como a Suramina, com ligações preferenciais para o PDGF e o IGF-1); o recurso a citocinas inibidoras da proliferação dos Fibroblastos (IFN- γ); a sugestiva interferência na síntese génica do Colagénio; a eventual vantagem do recurso a tieóis, com redução do potencial oxidante tecidual (N-Acetilcisteína; Captopril), à

Colchicina (de que, aliás, temos experiência pessoal na inibição da inflamação pulmonar experimental pela Silica), a antimaláricos, a inibidores das Prostaglandinas; e, em casos definidos, as vantagens da transplantação pulmonar.

Entretanto, a Síndrome Fibrótica Pulmonar continua, nos seus mecanismos patogénicos e face às dificuldades de intervenção terapêutica, a desafiar as potencialidades e o engenho de Biologistas e de Clínicos.

AGRADECIMENTO

No âmbito de estudos realizados no Centro de Pneumologia

da Universidade de Coimbra (U.123 — JNICT), com a colaboração entre outras Instituições do Centro de Imunologia e do Instituto de Patologia Geral: aos Profs. Doutores Raúl de Azevedo-Bernarda, J.J. Pedroso de Lima, M. Santos Rosa e A.J. Segorbe Luis, ao Doutor M. Fontes Baganha e aos Drs. Camilo P. Leite, Alcide Marques, Luis Mesquita, Carlos Robalo Cordeiro e Ana Todo-Bom; também ao Dr. Jorge Pimentel, Director da Unidade de Cuidados Intensivos Polivalentes, e à Dr.ª Lina Carvalho, Assistente de Anatomia Patológica; e, ainda, aos Internos de Pneumologia Drs. Celso Pereira, António Paulo Lopes, Maria José Silvestre e Fátima Maria Fradinho. Um agradecimento, também, à Dr.ª Mafalda Bento e ao Senhor P. Gordo pelo seu cuidado relativamente ao apoio técnico da exposição.

BIBLIOGRAFIA

- AZEVEDO-BERNARDA R — Fibroses Pulmonares. Uma perspectiva. *Via Pneumol.*, 1988; 1: 13-16.
- BAGANHA MF, ABREU F, MARQUES MAT, MACEDO M, PÉGO A, LIMA MAM, MESQUITA L, ROBALO CORDEIRO C, MOTA PINTO A, FERRER ANTUNES AL, TEIXEIRA ML, CHIEIRA L, ALCOBIA C, SOUSA A, LEITE J, AZEVEDO-BERNARDA R, ROSA MAS, MORAIS JCT, ROBALO CORDEIRO AJA — Utilização de alguns marcadores (Enzima Conversora da Angiotensina, Neopterin, Hidroxiprolina e ⁶⁷Ga) no estudo da alveolite subclínica dos indivíduos expostos à inalação de asbesto. *Via Pneumológica*, 1992; 41-50.
- BÉGIN RO, MASSE S, CANTIN AM, BISSON G, BERGERON D — Nouvelles méthodes de détection précoce de la fibrose pulmonaire dans l'asbestose et la silicose — *Rev. Mal. Resp.*, 1988; 5:417-428.
- BITTERMAN PB — Pathogenesis of fibrosis in acute lung injury. *The American Journ of Medicine*, 1992; 92:39s-41s.
- BJERMER L, ENGSTROM-LAURENT A, THERNELL M, HALLGREN R — Hyaluronic acid in bronchoalveolar lavage fluid in patients with sarcoidosis: relationship to lavage mast cells. *Thorax*, 1987; 42:933-938.
- BURD PR, ROGERS HW, GORDON JR, MARTIN CA, JAJARAMAN S, WILSON SD et al. — Interleukin 3 — dependent and independent mast cells stimulated with IgE and antigen express multiple cytokines. *J.Exp. Med.*, 1989; 170:245-257.
- BURKHARDT A — Pulmonary Perspective — Alveolitis and Collapse in the pathogenesis of pulmonary fibrosis. *Am. Rev. Respir. Dis.*, 1989; 140:513-524.
- COSTABEL U — Management of idiopathic pulmonary fibrosis: academic postulate and clinical practice. *Eur. Respir. J.*, 1993; 6:770-771.
- COULOMB M, BRAMBILLA E, FERRETTI G, RANCHOUY P, PISON Ch, BLANC-JOUVAN F, BRAMBILLA Ch. *Rev. Mal. Resp.*, 1992; 9:385-404.
- CRYSTAL RG, FULMER JD, ROBERT WC, MOSS ML, LINE BR, REYNOLDS HY — Idiopathic pulmonary fibrosis: clinical, histologic, radiographic, physiologic, scintigraphic, cytologic and biochemical aspects. *Ann. Intern. Med.*, 1976; 85:769-788.
- DANSIN E, WALLAERT B, RÉMY-JARDIN M, PÉREZ T, HATRON PY, RÉMY J, TONNEL AB — Étude de la tomomodensité thoracique de haute résolution et du lavage broncho-alvéolaire. Chez 36 patients présentant une maladie systémique et une radiographie thoracique normale. *Rev. Mal. Respir.*, 1991; 8:551-558.
- DAVIDSON JM — Biochemistry and turnover of lung interstitium. *Eur. Respir. J.*, 1990; 3: 1048-1068.
- DAYTON CS, SCHWARTZ DA, HELMERS RA, PUEFINGER RJ, GILBERT SR, MERCHANT RK, HUNNINGHAKE GW — Outcome of subjects with idiopathic pulmonary fibrosis who fail corticosteroid therapy. *Chest*, 1993; 103:69-73.
- DeREMÉE RA — New approaches to the treatment of pulmonary fibrosis. *Eur. Respir. J.*, 1994; 7:427-428.
- DuBOIS RM — Advances in our understanding of the pathogenesis of fibrotic lung disease. *Respiratory Medicine*, 1990; 84:185-187.
- FREITAS E COSTA M Ed — *Pneumologia na Prática Clínica*. Lisboa, 1992.
- FISHMAN AP — UIP, DIP and all that. *N. Engl. J. Med.*, 1978; 298:843-845.
- GORDON JR, GALLI SJ — Mast cells as a source of both performed and immunologically inducible TNF-alpha/cachectin. *Nature*, 1990; 346:274-276.

- HASLAM PL, TURTON C, HEARD B et al — Bronchoalveolar lavage in pulmonary fibrosis: comparison of cells obtained with lung biopsy and clinical features. *Thorax*, 1980; 35:9-18.
- HERNNAS J, NETTELBLADT O, BJERMER L, SARNSTRAND B, MALMSTROM A, HALLGREN R — Alveolar accumulation of fibronectin and hyaluronan precedes bleomycin-induced pulmonary fibrosis in the rat. *Eur. Respir. J.*, 1992; 5:404-410.
- INTERNATIONAL CONFERENCE ON LUNG FIBROSIS (VI), Dijon, 1994.
- JOHNSTON IDA, GOMM SA, KALRA A, WOODCOCK AA, EVANS CC, HIND CRK — The management of cryptogenic fibrosing alveolitis in three regions in the United Kingdom. *Eur. Respir. J.*, 1993; 6:891-893.
- KAWANAMI O, FERRANS VJ, FULMER JD, CRYSTAL RG — Ultrastructure of pulmonary mast cells in patients with fibrotic lung disorders. *Laboratory Investigation*, 1979; 40:717-734.
- KEOGH BA, CRYSTAL RG — Alveolitis: the Key to the interstitial lung disorders. *Thorax*, 1982; 37:1-10.
- KIEMLE-KALLEE J, KREIPE H, RADZUN HJ, PARWARESCH MR, AUERSWALD U, MAGNUSSEN H, BARTH J — Alveolar Macrophages in idiopathic pulmonary fibrosis display a more monocyte-like immunophenotype and an increased release of free oxygen radicals. *Eur. Respir. J.*, 1991; 4:400-406.
- KOVACS EJ — Fibrogenic cytokines: the role of immune mediators in the development of scar tissue. *Immunol. Today*, 1991; 12: 17-23.
- LAMBE D — Idiopathic interstitial fibrosis. *Lung*, 1990; Suppl: 993-997.
- LAST JA, KING TE, NERLICH AG, REISER KM — Collagen cross-linking in adult patients with acute and chronic fibrotic lung disease. *Am. Rev. Respir. Dis.*, 1990; 141:307-313.
- MATUSIEWICZ SP, WILLIAMSON IJ, SIME PJ, BROWN PH, WENHAM PR, CROMPTON GK, GREENING AP — Plasma lactate dehydrogenase: a marker of disease activity in cryptogenic fibrosing alveolitis and extrinsic allergic alveolitis? *Eur. Respir. J.*, 1993; 6:1282-1286.
- MEYER A, BUHL R, MAGNUSSEN H — The effect of oral N-acetylcysteine on lung glutathione levels in idiopathic pulmonary fibrosis. *Eur. Respir. J.*, 1994; 7:431-436.
- MORNEY JF, LEROUY C, GREENLAND T, ECHARD D — From granuloma to fibrosis in interstitial lung diseases: Molecular and cellular interactions. *Eur. Respir. J.*, 1994; 7:779-785.
- MURRAY JC, LAURENT CJ — What is pulmonary fibrosis? *Thorax*, 1988; 43:9-11.
- NAKOS G, ADAMS A, ANDRIOPOULOS N — Antibodies to collagen in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Chest*, 1993; 103:1051-1058.
- PESCI A, BERTORELLI G, GABRIELLI M, OLIVIERI D — Mast cells in fibrotic lung disorders. *Chest*, 1993; 103:989-996.
- PETERS SG, McDOUGALL JC, DOUGLAS WW, COLES DT, DeREMEE RA — Colchicine in the treatment of pulmonary fibrosis. *Chest*, 1993; 103:101-104.
- PIGUET PF, VESIN C — Treatment by human recombinant soluble TNF receptor of pulmonary fibrosis induced by bleomycin or silica in mice. *Eur. Respir. J.*, 1994; 7:515-518.
- RENNARD SI, BITTERMAN PB, OZAKI T, ROM WN, CRYSTAL RG — Colchicine suppresses the release of fibroblast growth factors from alveolar macrophages *in vitro*: the basis of a possible therapeutic approach to the fibrotic disorders. *Am. Rev. Respir. Dis.*, 1988; 137:181-185.
- ROBALO CORDEIRO AJA, LEITE ACP, SANTOS ROSA MA, LIMA MAM, GASPARELLO E, PEGO A, ROBALO CORDEIRO C, AZEVEDO-BERNARDA R — Reação precoce pulmonar à agressão pela sílica. *Via Pneumol.*, 1990; 1:35-52.
- ROBALO CORDEIRO AJA — Alveolites subclínicas — perspectiva imunológica. *Rev. Port. Imunoalergol.*, 1992; 1:73-85.
- ROBALO CORDEIRO C, MATOS MJ, PEREIRA C, FERNANDES AM, PRATAS J, JANEIRO DA COSTA JJ, ABREU F, TEIXEIRA DIAS E, SEGORBE LUÍS AJ — Manifestações respiratórias em vasculites sistêmicas. *Via Pneumol.*, 1992; 5:79-87.
- RUDD RM, HASLAM PL, TURNER-WARWICK M — Cryptogenic fibrosing alveolitis. Relationships of pulmonary physiology and bronchoalveolar lavage to response to treatment and prognosis. *Am. Rev. Respir. Dis.*, 1981; 124:1-8.
- SCADDING JG — Fibrosing alveolitis. *Br. Med. J.*, 1964; 2:941.
- SEGORBE LUÍS A, FAVA ABREU A, ROBALO CORDEIRO C, TODO BOM A, LOUREIRO C, FERNANDES AM, PEREIRA MC, FRANCO A, TELO DE MORAIS JCT, PALMEIRO A, GARCÃO F, PAIVA DE CARVALHO JH, CARDOSO OLIVEIRA L, ROBALO CORDEIRO AJA — Subclinical alveolitis in pigeon breeders — Sarcoidosis, 1989; 6 Suppl: 61.
- SELMAN M, GONZALEZ G, BRAVO M, SULLIVAN-LOPEZ J, RAMON C, MONTANO M, BARQUIN N, VADILLO F — Effect of lung T lymphocytes on fibroblasts in idiopathic pulmonary fibrosis and extrinsic allergic alveolitis. *Thorax*, 1990; 45:451-455.
- SMITH CM, HOLBROOK T — Utilization of the transbronchial biopsy and open lung biopsy for tissue to establish the diagnosis of idiopathic pulmonary fibrosis: survey of the California Thoracic Society membership. *Am. Rev. Respir. Dis.*, 1990; 141:A62.
- STANDARD PULMONARY NOMENCLATURE AND SYMBOLS. *Ann. Intern. Med.*, 1975; 83:419-420.
- TELO DE MORAIS JC — Tomografia computadorizada de alta resolução no estudo do parênquima pulmonar. *Via*

Pneumol., 1989; 1:7-10.

TODO BOM A, CHIEIRA C, FILIPE C, LEITE J, TEIXEIRA L, BOTELHO F, PALMEIRO A, SANTOS A, ANDRADE L, MORAIS T, SEVERO F, ROBALO CORDEIRO AJA — Alveolite Subclinica na Artrite Reumatoide. *Via Pneumol.*, 1991; 4:1-9.

TURNER-WARWICK M, BURRONS B, JOHNSON A — Cryptogenic fibrosing alveolitis: clinical features and their influence on survival. *Thorax*, 1980; 35:171-180.

WALLAERT B, HATRON PY, GROSBOIS JM, TONNEL

AB, DEVULDER B, VOISIN C — Subclinical pulmonary involvement in collagen-vascular diseases assessed by bronchoalveolar lavage. *Am. Rev. Respir. Dis.*, 1986; 133:574-580.

WELLS AV, HANSELL DM, CORRIN B et al — High resolution computed tomography as a predictor of lung histology in systemic sclerosis. *Thorax*, 1992; 47:508-512.

WELLS AV, HANSELL DM, HARRISON NK, LAWRENCE R, BLACK CM, Du BOIS RM — Clearance of inhaled ^{99m}Tc-DTPA predicts the clinical course of fibrosing alveolitis. *Eur. Respir. J.*, 1993; 6:797-802.